

Daniel Gordin, Pirkka Vikatmaa, Leena Vikatmaa, Per-Henrik Groop, Anders Albäck ja Ilkka Tikkanen

## Karotispoukaman aktivaatio hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoidossa

Autonominen hermosto säätelee verenpainetasoa ja sydämen lyöntitiheyttä paineresseptorien kautta. Ne ovat sensorisia hermopäätteitä kaulavaltimon haarautumiskohdissa ja aortankaassa. On osoitettu, että autonomisen hermoston häiriö (sympaattinen yliaktiivisuus) on osa kroonisen kohonneen verenpaineen patofysiologiaa. Karotispoukaman aktivaatiohoito on kajoava hoitomuoto, jonka avulla kaulavaltimon paineresseptoreita stimuloidaan sähköisesti, jolloin verenpaine laskee. Alustavat tulokset sekä hoitoresistentin kohonneen verenpaineen että sydämen systolisen vajaatoiminnan hoidossa ovat olleet lupaavia. Mikäli hoitomuodon teho voidaan osoittaa kontrolloiduissa tutkimuksissa, siitä voi tulla tärkeä työkalu näistä sairauksista kärsivien potilaiden hoidossa.

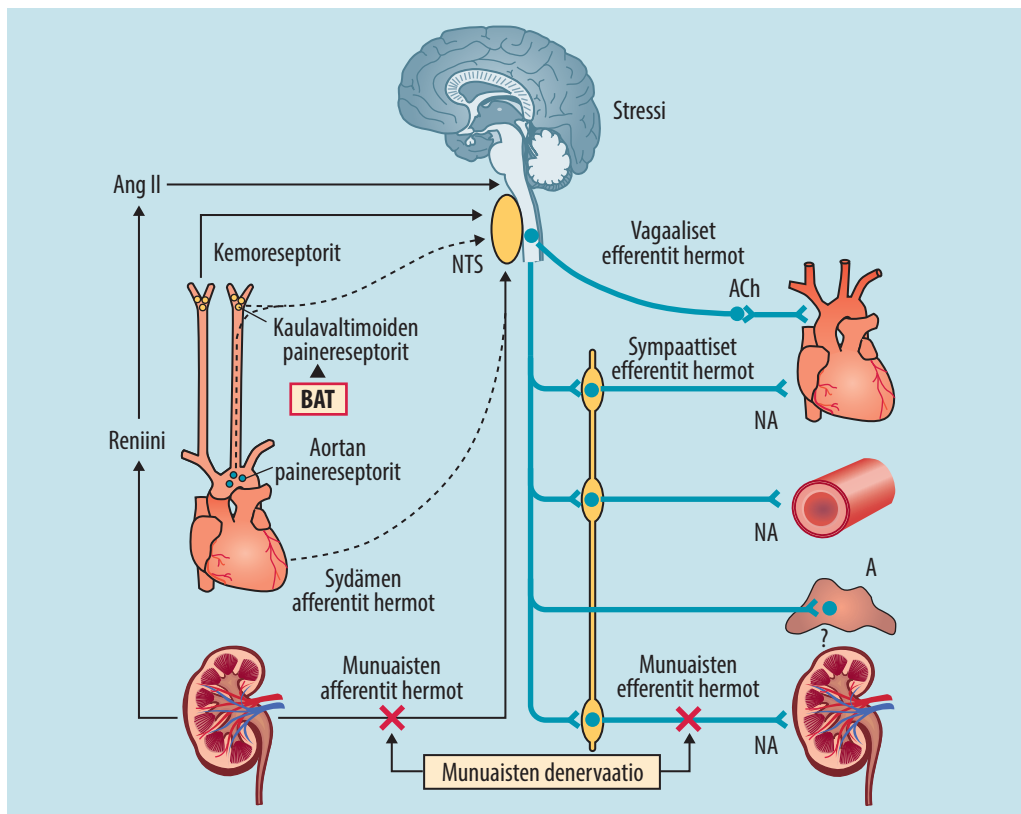
**A**utonomisen hermoston tiedetään säätelee verenpainetta sekä sydämen lyöntivoimaa ja -tiheyttä (1,2). Tämä tapahtuu valtimoiden paine- eli baroreseptoreiden avulla, jotka tunnistavat verenpaineen vaihtelun. Nämä reseptorit ovat mekanosensitiivisiä sensorisia hermopäätteitä, jotka sijaitsevat kaulavaltimoiden haarautumiskohdissa ja aortankaassa. Verenpaineen noustessa paineresseptorit aktivoituvat ja stimuloivat keskushermostoon meneviä hermoratoja, jolloin sympaattisen hermoston efferentti aktiivisuus vähenee, kun taas parasympaattisen hermoston aktiivisuus voimistuu. Tämä johtaa sydämen lyöntitiheyden harventumiseen, ääreisverisuonten laajentumiseen ja verenpaineen laskuun (1).

Autonomista hermostoa on kokeellisissa tutkimuksissa manipuloitu keinotekoisesti jo vuosien ajan. Nyt kliinisiin tutkimuksiin tulleen karotispoukaman aktivaatiohoidon avulla paineresseptoreita stimuloidaan sähköllä pienen elektrodin kautta, joka on kaulavaltimon haarautumiskohdan (sinus caroticuksen eli karotispoukaman) päällä. Hoitomuodolla hoidetaan hankalahoidoista kohonnutta veren-

painetta, jota sairastaa alle 10 % kaikista kohonnutta verenpainetta sairastavista (3). Hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta sairastavien potilaiden hoitomahdollisuudet ovat rajalliset, vaikka tiedetään, että kyseessä on suuren riskin potilasryhmä. Uusia verenpainelääkkeitä tutkitaan edelleen aktiivisesti, mutta lähitulevaisuudessa ei ole odotettavissa kliiniseen käyttöön uusia valmisteita (4). Siksi on ryhdytty kehittämään uusia hoitomuotoja lääkitykseen huonosti reagoivien verenpainepotilaiden verenpaineen alentamiseksi. Näistä hoidoista karotispoukaman aktivaatiohoito on lupaavin, munuaisten denervaation osoittaututtua kontrolloidussa tutkimuksessa pettymykseksi (5). Esittelemme karotispoukaman aktivaatiohoidon periaatteita, käytännön toteutusta sekä nykyisiä ja mahdollisia tulevia hoidonaiheita.

### Autonominen hermosto verenpaineen säätelijänä

Jo 1900-luvun alussa osoitettiin hermoston osallistuvan hemodynamiikan säätelyyn (1,2). Karotispoukaman hieronnan todettiin 1960-luvulla olevan tehokas hoitomuoto supraventri-



**KUVA 1.** Sympatolyttiset hoidot (munuaisten denervatio ja karotispoukaman aktivaatiohoito) verenpaineen sympatoadrenergisessä säätelyssä (9). Katkoviivat edustavat estäviä ja kokoviivat stimuloivia hermoratoja sydämen, ääreisverisuoniston ja munuaisten autonomisessa säätelyssä. A = adrenaliini, Ang II = angiotensiini II, ACh = asetyylikoliini, BAT= karotispoukaman aktivaatiohoito, NA= noradrenaliini, NTS = erillistumakkeet (nuclei tractus solitarii)

kulaariseen takykardiaan (6). Sympaattinen yliaktiivisuus on myös osa kroonisen kohonneen verenpaineen patofysiologiaa (7,8).

Sympatolyttiset laiteinterventiot (munuaisten denervatio ja karotispoukaman aktivaatiohoito) hoitoresistentin verenpaineen hoitona ovat viime vuosina herättäneet kiinnostusta.

**KUVASSA 1** esitetään verenpaineen sympatoadrenerginen säätely (9). Painereseptorit ovat sensorisia hermopäätteitä kaulavaltimon haarautumiskohdissa ja aortankaareissa, ja ne aktivoituvat systolen ja inaktivoituvat diastolen aikana (10). Ne eivät reagoi itse verenpaineen muutokseen vaan verenpaineen aiheuttamaan verisuonten seinämien venymiseen (11). Painereseptorit eivät siis reagoi ärsykkeisiin, mikäli venytys estyy, kuten katekoliamiinimyrskyssä tai valtimoseinän elastiinin muuntuessa kollageeniksi valtimoiden ikääntyessä (12).

Painereseptoristimulaation säätelyyn osallistuu useita eri välittäjäaineita (13). Tärkeimpiä autokriinisia ja parakriinisia välittäjiä ovat prostaglandiinit ja typpioksidit. Hermoärsyke puolestaan kulkeutuu hermoston (kieli-kitahermon, n. glossopharyngeus ja kiertäjähерmon, n. vagus) kautta aivorunkoon, erillistumakkeisiin (nuclei tractus solitarii), joissa glutamaatti toimii välittäjäaineena (14).

Ihmisten paineheijastetta ei voida suoraan mitata. Kokeellisissa malleissa on kuitenkin osoitettu fenyyliiefrinin aiheuttaman verenpaineen nousun aktivoivan samanaikaisesti karotispoukamien ja aortan painereseptoreita, mistä seuraa kompensatorisen sykkeen harveneminen. Vastaavasti nitroprussidi laskee verenpainetta, jolloin syke tihenee painereseptorien välityksellä (15,16).

## Hoitoresistentti kohonnut verenpaine

Potilas sairastaa hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta, mikäli hänen verenpaineensa ei ole tavoitteen mukainen (alle 140/90 mmHg), vaikka hän käyttää elintapahoidon lisäksi vähintään kolmea verenpaineläkettä, joista yksi on diureetti (3). Vaikka hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta on eri verenpainepotilasaineistojen mukaan arvioitu sairastavan 5–30 %:n potilaista, lienee todellinen esiintyvyys alle 10 % (3). Hoitoresistentin kohonneen verenpaineen on todettu lisäävän verenpainepotilaiden kuolleisuutta 50 % (17).

Hoitoresistentin kohonneen verenpaineen toteaminen ja hoito vaatii harjaantuneisuutta. On tärkeää sulkea pois mahdolliset arviointia vääristävät tekijät (niin sanottu pseudoresistenssi) ja hoitovastetta heikentävät syyt, kuten puutteellinen lääkitys (riittämätön yhdistelmähoito), valkotakkiverenpaine, virheellinen verenpaineen mittaustekniikka, hoitomyönteisyyden puute, verenpainetta nostavat tekijät (muun muassa runsas suolan käyttö, tulehduskipulääkkeet, lakritsiuutetta sisältävät tuotteet, alkoholi, huumet), hoitamaton uniapnea, munuaisten vajaatoiminta ja muut sekundaariset kohonneeseen verenpaineeseen liittyvät taudit kuten munuaisvaltimoahtaumat sekä lisämunuaiskasvaimet ja -hyperplasiat. Aldosteroniantagonistin (spironolaktoni) on osoitettu parantavan hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoitotasapainoa (18,19). Viime aikoina onkin käyty keskustelua siitä, pitäisikö spironolaktonihoitokokeilun epäonnistuminen sisällyttää hoitoresistentin kohonneen verenpaineen määritelmään. Tämän lääkeryhmän haittavaikutukset, kuten mahdollinen kreatiininipitoisuuden suureneminen ja hyperkalemia, tulee kuitenkin ottaa huomioon.

Mainittujen seikkojen vuoksi todellisen hoitoresistentin kohonneen verenpaineen diagnosointi on haastavaa. Ennen mahdollista kajoavaa hoitoa potilaiden huolellinen arviointi ja elintapa- ja lääkehoidon optimointi onkin keskeistä.

Munuaisten denervaation perkutaanisella transluminaalisella katetriablaatiolla osoitettiin

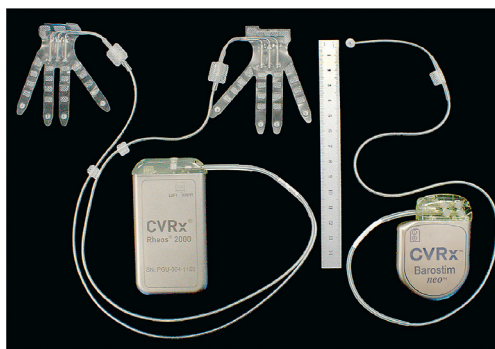
kontrolloimattomissa tutkimuksissa laskevan hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta sairastavien potilaiden verenpainetta merkittävästi (20). Yllättäen Symplicity HTN-3 -tutkimus, jossa verrokeille tehtiin valetoinenpide, osoitti tehon kuitenkin kyseenalaiseksi (5). Tämän hoitomuodon tulevaisuus on hyvin epävarma, ja toimenpiteiden määrä maailmalla on merkittävästi vähentynyt (21).

Korkealaatuisten tutkimusten tarve verenpaineen kajoavista hoitomuodoista on siis ilmeinen, jotta voitaisiin osoittaa, onko karotispoukaman aktivaatiohoito tehokas hoitomuoto hankalahoidoista tai muulle hoidolle resistenttiä kohonnutta verenpainetta sairastaville potilaille.

## Karotispoukaman aktivaatiohoito hoitoresistentin verenpaineen hoidossa

Ensimmäiset havainnot paineresptoreiden vaikutuksesta verenpaineeseen havaittiin jo vuonna 1958. Tuolloin karotispoukaman hermoja stimuloitiin sähköisesti avoleikkauksen yhteydessä ja havaittiin verenpaineen laskevan (22). Aiemmat kokemukset hoitomuodosta on joitakin vuosia sitten koottu yhteen ansiokkaassa katsauksessa (23). Uusia verenpainelääkityksiä ei lähitulevaisuudessa ole odotettavissa, mikä osaltaan on innostanut vaihtoehtoisten hoitomuotojen tutkimusta verenpaineen alentamiseksi. Yhdysvaltalainen yritys CVRx on 2000-luvun alusta kehittänyt karotispoukaman aktivaatiohoitolaitteita. Vuonna 2004 osoitettiin, että jatkuva molemminpuolinen karotispoukaman tahdistus laski seitsemän koiran verenpainetta ja harvensi niiden sydämen lyöntitiheyttä (24). Tämä tutkimus johti ensimmäisen sukupolven karotispoukamien molemminpuolisen tahdistimen (Rheos, CVRx) ja sittemmin toisen sukupolven toispuolisen tahdistimen (Barostim Neo, CVRx) kehittämiseen.

**Ensimmäisen sukupolven laite.** Rheos-laitte asennetaan yleisanestesiassa. Karotispoukaman aktivaatiohoidon kaksi viisisormista elektrodia kiedotaan näkökontrollissa molempien kaulavaltimoiden ympärille (**KUVA 2**) (25,26). Itse laite asetetaan solisluun alapuolelle ihon



**KUVA 2.** Ensimmäisen (vasemmalla) ja toisen (oikealla) sukupolven karotispoukaman aktivaatiohoitolaite.

alle kuten sydämen tahdistin. Laitteesta kulkee ihon alla kaksi johtoa kaulalle verenpainetahdistimen elektrodeihin.

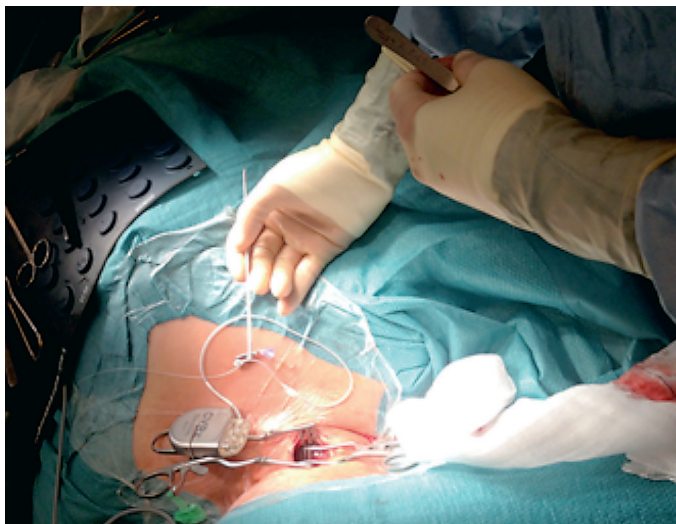
Menetelmän avulla syntyy sähkökenttä, joka stimuloi karotispoukamassa sijaitsevia afferentteja hermoja. Nämä vievät aivorungon erillistumakkeisiin (nuclei tractus solitarii) (KUVA 1) ”valheellisen” viestin verenpaineen noususta, mikä laukaisee kompensatorisen verenpaineen laskun. Tämä puolestaan johtaa neuraalisessa heijasteaallossa siihen, että efferentit hermot, jotka muodostuvat sydämen parasympaattisista hermosäikeistä, harventavat sydämen lyöntitiheyttä ja hillitsevät sympaattisen hermoston aktiivisuutta ääreisverisuonistossa. Vaimentunut sympaattisen hermoston aktiivisuus vähentää verisuonivastusta ja reniinin erittymistä sekä lisää suolan erittymistä virtsaan (9).

Ensimmäiset tulokset menetelmän ihmis-tutkimuksista julkaistiin vuonna 2007 (27). Yhdentoista Rheos-laitteella hoidetun potilaan karotispoukaman aktivaatiohoidon vaikutuksia tutkittiin elekttiivisen kaulavaltimokirurgian yhteydessä. Sähköisen stimuloinnin voimakkuus vaikutti annoksen mukaan verenpaineeseen ja sydämen lyöntitiheyteen. Vasteen osoitettiin säilyvän kolmen kuukauden seurannassa. Lisäksi verenpaineen vaihtelevuus väheni 24 tunnin ambulatorisessa verenpaine seurannassa (28). Toisessa tutkimuksessa karotispoukaman aktivaatio vähensi välittömästi lihaksessa mitattua sympaattisen hermoston aktiivisuutta, mitä seurasi valtimopaineen lasku (29). Mainitut muuttujat palautuivat ennalleen, kun laite jälleen kytkettiin pois päältä.

Rheos Pivotal Trial -tutkimuksessa asetettiin molemminpuolinen Rheos-laite 265 potilaalle, jotka sairastivat hankalahoidoista kohonnutta verenpainetta (verenpaine keskimäärin 169/101 mmHg huolimatta vähintään viidestä verenpainelääkkeestä) (30). Puolelle potilaista tahdistin käynnistettiin välittömästi asennuksen jälkeen, toiselle puolelle kuuden kuukauden kuluttua. Kuuden kuukauden kuluttua ryhmien välillä ei todettu eroa ensisijaisessa päätetapahtumassa eli niiden potilaiden osuudessa (%), joiden verenpaine laski vähintään 10 mmHg. Systolisen verenpaineen lasku ei ollut tilastollisesti merkitsevä interventio-ryhmässä ( $16 \pm 29$  mmHg) verrokkiryhmään verrattuna ( $9 \pm 29$  mmHg,  $p = 0,08$ ). Komplikaatioiden määrä oli valitettavasti merkittävä, muun muassa 9 % potilaista sai ohimeneviä tai pysyviä kasvohermovaurioita.

Tulokset herättivät runsaasti keskustelua, ja lisätutkimuksia vaadittiin. Farmakologisiin verenpainetutkimuksiin verrattuna laitetutkimusten potilasmäärät ovat merkittävästi pienempiä. Lisäksi heräsi epäily, että potilaat muuttivat lääkkeenottokäytäntöjään tutkimukseen tullessaan (Hawthornen ilmiö) (31). Pidettiin mahdollisena, että tutkimuksen alussa mitatut korkeat verenpaine arvot tasaantuivat tutkimuksen aikana (regression to the mean -ilmiö, takautuminen kohti keskiarvoa). Myöskään lääkahoito myöntyyvyyttä ei seurattu erikseen. Rheos Pivotal Trial -kohortissa vain 18 %:lla oli käytössä mineralokortikoidireseptorin estäjä (spironolaktoni, eplerenoni), vaikka tämän lääkeryhmän on osoitettu laskevan hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta hyvin.

**Toisen sukupolven laite.** Post hoc -analyysi Rheos Pivotal Trial -tutkimuksesta ehdotti toispuolisen stimulaation olevan jopa molemminpuolista tehokkaampaa. Tämä johti niin sanotun toisen sukupolven karotispoukaman aktivaatiohoitolaitteen (Barostim Neo) kehittämiseen (KUVA 2). Laitteen elektrodi asetetaan näkökontrollissa pienestä viillosta (2,5–5 cm) toisen kaulavaltimon päälle (KUVA 3). Elektrodi kiinnitetään kohtaan, josta asennuksen yhteydessä suoritettulla stimulaatiolla saadaan paras verenpainetta laskeva vaste. Laite asetetaan solisluun alapuolelle ihon alle kuten sydämen



**KUVA 3.** Karotispoukaman aktivaatiohoitolaitteen asennus HYKS:n Meilahden sairaalan leikkaussalissa.

rytmihäiriötahdistin. Laitteesta kulkee johto ihon alla kaulalla sijaitsevaan karotispoukaman aktivaatiohoitolaitteen elektrodiin. Laitteen asentamiseen vaadittava kirurgia on vähemmän kajoavaa, hermovaurion riski lieenee vähäisempi, potilaat toipuvat nopeammin ja tahdistimen paristo on pienikokoisempi ja pidempikestoinen. Toimenpide suoritetaan yleisanestesiassa käyttämällä anesteetteja, joiden vaikutus karotispoukaman aktivaatioon on todettu mahdollisimman vähäiseksi (32).

Kontrolloimaton tutkimus osoitti Barostim Neo -laitteen merkittävästi Rheos-laitetta turvallisemmaksi ja yhtä turvalliseksi kuin sydäntahdistimen (33). Kyseisessä tutkimuksessa verenpaine laski 26/11 mmHg ja oli tutkimuksen päättyessä 146/95 mmHg, kun lääkitystä ei muutettu. Verenpaineen lasku vastasi ensimmäisen sukupolven laitteella saatuja tuloksia. Ensimmäisen kustannusanalyysin tulokset olivat myös positiiviset, joskin uusia tutkimuksia on kaivattu (34).

Aivan viime aikoina karotispoukaman aktivaatiohoidosta on julkaistu joitakin kontrolloimattomia tutkimuksia. Menetelmän on osoitettu verenpaineen laskemisen lisäksi vähentävän valtimojäykkyyttä, kun 25:n hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta sairastaneen potilaan aortan pulssiaalto hidastui (35). Löydökset voivat selittyä verenpaineen laskulla mutta puhuvat sydän- ja verisuonisairauksien vähenemisen puolesta. Toinen tutkijaryhmä

pyrki vastaamaan kysymykseen, kehittykö kyseistä hoitomuotoa kohtaan toleranssi, koska painereseptorien ajatellaan osallistuvan ensisijaisesti akuutin verenpainevaihtelun säätelyyn. Tulokset eivät viitanneet toleranssiin. Potilaat kutsuttiin 15 kuukauden stimulaation jälkeen sairaalaan, jossa Barostim Neo -laite kytkettiin pois päältä 4–6 minuutiksi. Tällöin verenpaine nousi hetkellisesti ja laski jälleen aiemmalle tasolle, kun laite oli jälleen käynnistetty (36).

Mikäli laajemmissa sokkoutetuissa tutkimuksissa voidaan kiistatta osoittaa, että karotispoukaman aktivaatiohoito laskee verenpainetta, herää kysymys sen vaikutuksista päätetapahumiin. Laajoja tutkimuksia ei vielä ole tehty, mutta 23 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta käsittävä pilottitutkimus osoitti, ettei hoito pahentanut munuaisten vajaatoimintaa laskennallisen glomerulusten suodatusnopeuden (EGFR) perusteella eikä lisännyt proteinuriaa (37). Tulokset olivat lupaavia myös kuuden munuaisten korvaushoidossa olleen suuren riskin potilaan verenpaineen laskun osalta (38).

### Sydämen vajaatoiminnan paineheijasteaktivaatiohoito

Sydämen vajaatoimintaan liittyy autonomisen hermoston häiriötila. Sydämen vagoalinen tonus on heikentynyt, sympaattinen hermosto toimii yliaktiivisesti ja lisäksi sydämen lyönti-



tiheyttä ja valtimoiden vasomotorista tonusta säätelevä paineheijasteen toiminta on häiriintynyt sydämen vajaatoiminnassa (39,40). Vuonna 2014 julkaistiin kontrollotomaton tutkimus karotispoukaman aktivaatiohoidon vaikutuksista yhteentoista sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavaan (NYHA-luokka III–IV) potilaaseen. Karotispoukaman aktivaatiohoidolla oli

suotuista vaikutus autonomisen hermoston toimintaan, NYHA-luokitukseen ja vakioituun kuuden minuutin kävelytestiin (41). Hoidon teho säilyi keskimäärin 21 kuukauden seuranta-aikana (42).

Löydökset johtivat tutkimukseen, jossa 145 sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavaa potilasta (NYHA-luokka III, ejektiofraktio alle 35 %) satunnaistettiin kahteen ryhmään (43). Toisen ryhmän hoitona oli optimoitu lääkehoito, kun taas toista ryhmää hoidettiin optimaalisen lääkehoidon lisäksi karotispoukaman aktivaatiohoidolla kuuden kuukauden ajan. Interventoryhmän eli molempia hoitomuotoja saaneiden NYHA-luokitus, kuuden minuutin kävelytestin tulokset ja elämänlaatu paraniivat verrattuna pelkkää optimoitua lääkehoitoa saaneeseen verrokkiryhmään. Turvallisuutta mittaavien muuttujien osalta ryhmät eivät eronneet. Lisäksi post hoc -analyysissä plasman B-tyyppin natriureettisen N-terminaalisen propeptidin (NT-proBNP) pitoisuus pieneni interventoryhmässä. Huomionarvoista oli myös, ettei verenpaine laskenut hypotensiiviseksi hoidon aikana, jos paine oli normaali hoidon alussa. Yhdysvaltojen lääkeviranomainen (FDA) on vaatinut lisätutkimuksia aiheesta, mutta alustavia tuloksia voidaan pitää hyvin lupaavina.

## Tulevaisuudennäkymiä

CVRx sai CE-merkinnän Euroopassa Barostim Neo -laitteen käyttämiseksi hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoitoon vuonna 2011 ja sydämen systolisen vajaatoiminnan hoitoon vuonna 2014 (44,45). Maailmalla karotispoukaman aktivaatiohoitolaiteita on asennettu

**Hoitoresistentin kohonneen verenpaineen on todettu lisäävän verenpaine-  
potilaiden kuoleisuutta 50 %.**

noin 1 000 kappaletta (CVRx:n edustajan henkilökohtainen tiedonanto), vajaalle 800 potilaalle kohonneen verenpaineen ja noin

200:lle sydämen vajaatoiminnan hoitamiseksi. Euroopan verenpaineyhdistys (ESH) ja kardiologinen yhdistys (ESC) mainitsevat hoitosuosituksessaan karotispoukaman aktivaatiohoidon vaihtoehtoksi hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoitoon,

mutta satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia vaaditaan ennen hoitomuodon rutiinimaista käyttöönottoa (3).

## Oma tutkimuksemme

Olemme HYKS:ssa käynnistäneet vuonna 2015 sokkoutetun satunnaistetun pohjoismaisen monikeskustutkimuksen karotispoukaman aktivaatiohoidon tehosta hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoidossa (46). Ensisijaisena päätemuuttujana on hoidon vaikutus ambulatoriseen verenpaineeseen. Lisäksi tutkitaan, miten hoito vaikuttaa autonomisen hermoston toimintaan, kaulasuonten sisä- ja keskikerroksen mittaan, valtimojäykkyyteen, sydämen rakenteisiin sekä valtimoiden endoteelin toimintaan.

Kaikille sadalle potilaallemme asetetaan karotispoukaman aktivaatiohoitolaite, minkä jälkeen heidät sokkoutetaan kahdeksaksi kuukaudeksi saamaalleen hoidolle. Puolelle potilaista itse hoito aloitetaan (tahdistin käynnistään) heti asennuksen jälkeen, kun taas toiselle puolelle hoito aloitetaan kahdeksan kuukauden kuluttua. Kuudentoista kuukauden jälkeen potilaat satunnaistetaan toisen kerran (uusiin ryhmiin) kolmen kuukauden ajaksi, jolloin puolella potilaista hoito on käynnissä ja toisella puolella ei. Näin tutkimuksen tilastollista voimaa voidaan lisätä. Itse tutkimusosa siis päättyy yhdeksäntoista kuukauden kuluttua asennuksesta, mutta verenpainetahdistin jää potilaille pysyväksi. Tavoitteena on laskea verenpaine normaalille tasolle.

Tutkimus on tutkijalähtöinen ja riippumaton, ja se tehdään HYKS:n Vatsakeskuksen (nefrologia, verisuonikirurgia), Sydän- ja keuh-

## Ydinasiat

- » Hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta esiintyy noin 10 %:lla verenpaine-potilaista.
- » Sltä sairastavat ovat suuren riskin potilasryhmä, jolle ei ole tarjolla tehokkaita hoitoja.
- » Karotispoukaman aktivaatiohoito on uusi mielenkiintoinen hoitomuoto, jonka alus-tavat tulokset ovat olleet lupaavia.
- » HYKS koordinoi pohjoismaista sokkoutet-tua, satunnaistettua monikeskustutkimus-ta tämän hoidon tehosta hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoidossa.

kokeskuksen (kardiologia), ATeK:n (anes-tesia) sekä Folkhälsanin tutkimuskeskuksen (FinnDiane-tutkimus) yhteistyönä. Lisäksi se on osa pohjoismaista yhteistyötä, johon osal-listuu Helsingin lisäksi neljä verenpainekeskus-ta, jotka sijaisevat Norjassa (Oslo), Ruotsissa (Malmö ja Göteborg) ja Tanskassa (Odense). Keskukset ovat näissä maissa ainoat, jotka ovat joko jo ottaneet tai ottamassa käyttöön kysei-sen menetelmän.

## Lopuksi

Hoitoresistenttiä kohonnutta verenpainetta sai-rastavat ovat suuren riskin potilasryhmä, jolle ei ole tarjolla riittävän tehokkaita hoitoja. Voi-daan pitää hyvin todennäköisenä, että jonkin-lainen autonomisen hermoston toimintahäiriö liittyy monen potilaan hoitoresistentin kohon-

neen verenpaineen patofysiologiaan. Siksi au-tonominen hermosto on houkutteleva kohde verenpaineeseen vaikuttamiseen. Alustavat tut-kimukset karotispoukaman aktivaatiohoidosta ovat olleet lupaavia, ja toisen polven laitteen myötä turvallisuus on merkittävästi parantu-nut. Toisaalta kyseessä on kajoava hoitomuoto, ja lisätutkimukset ovat välttämättömiä ennen kuin hoitomuodon todellinen teho ja asema selviävät. ■

### DANIEL GORDIN, dosentti, osastonlääkäri

Helsingin yliopisto ja HYKS, Vatsakeskus, nefrologia  
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum 1, Helsinki  
Helsingin yliopisto, diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma

### PIRKKA VIKATMAA, dosentti, erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja HYKS, Vatsakeskus, verisuonikirurgia

### LEENA VIKATMAA, LKT, erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja HYKS, leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, ATeK

### PER-HENRIK GROOP, sisätautiopin professori

Helsingin yliopisto ja HYKS, Vatsakeskus, nefrologia  
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Biomedicum 1, Helsinki  
Helsingin yliopisto, diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma  
Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne

### ANDERS ALBÄCK, dosentti, linjajohtaja

Helsingin yliopisto ja HYKS, Vatsakeskus, verisuonikirurgia

### ILKKA TIKKANEN, dosentti, osastonylilääkäri

Helsingin yliopisto ja HYKS Vatsakeskus, nefrologia  
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Biomedicum 2, Helsinki

### SIDONNAISUUDET

**Daniel Gordin:** Apuraha (Finska Läkaresällskapet), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx)

**Pirkka Vikatmaa:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx)

**Leena Vikatmaa:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx), Muu palkkio (GE Healthcare)

**Per-Henrik Groop:** Asiantuntijapalkkio (Abbott, Boehringer Ingelheim, Cebix, Eli Lilly, Novartis), luentopalkkio (Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genzyme, MSD, Novartis, Novo Nordisk Oy)

**Anders Albäck:** Ei sidonnaisuuksia

**Ilkka Tikkanen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (CVRx)

### SUMMARY

#### Baroreflex activation therapy in the treatment of resistant hypertension

Baroreceptors are sensory nerve endings in the carotid sinuses and the aortic arch. Notably, a dysfunction in the autonomic nervous system (sympathetic hyperactivity) has been shown to be part of the pathophysiology of chronic hypertension. Baroreflex activation therapy is an invasive treatment modality to decrease blood pressure by stimulating baroreceptors in the wall of the carotid sinus. Preliminary results of baroreflex activation therapy in resistant hypertension and systolic heart failure have been promising. If its effect can be proven in controlled studies, it may serve as an important new tool in the treatment of patients with resistant hypertension at a high risk of cardiovascular complications.

## KIRJALLISUUTTA

- Mancia G, Parati G, Pomidossi G, ym. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986;8:147–53.
- Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. *Compr Physiol*, julkaistu verkossa 1.1.2011.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ym. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
- Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res* 2015;116:1074–95.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, ym. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–401.
- Lown B, Levine SA. The carotid sinus. Clinical value of its stimulation. *Circulation* 1961;23:766–89.
- Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, ym. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004;43:169–75.
- Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, ym. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014;177:1020–5.
- Victor RG. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:451–63.
- Bronk DW, Stella G. The response to steady pressures of single end organs in the isolated carotid sinus. *Am J Physiol* 1935;110:708–14.
- Brown AM. Receptors under pressure. An update on baroreceptors. *Circ Res* 1980;46:1–10.
- Heymans C, van den Heuvel-Heymans G. New aspects of blood pressure regulation. *Circulation* 1951;4:581–6.
- Snitsarev V, Whiteis CA, Chappleau MW, Abboud FM. Neuronal prostacyclin is an autocrine regulator of arterial baroreceptor activity. *Hypertension* 2005;46:540–6.
- Ohta H, Li X, Talman WT. Release of glutamate in the nucleus tractus solitarius in response to baroreflex activation in rats. *Neuroscience* 1996;74:29–37.
- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877–83.
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, ym. Circulatory reflexes from carotid and extracarotid baroreceptor areas in man. *Circ Res* 1977;41:309–15.
- Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, ym. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–42.
- Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:7270–8.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, ym. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–68.
- Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, ym. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* 2014;383:622–9.
- Kjeldsen SE, Fadl Elmula FE, Persu A, ym. Renal sympathetic denervation in the aftermath of Symplicity HTN-3. *Blood Press* 2014;23:256–61.
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, ym. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand* 1958;44:138–45.
- Scheffers IJ, Kroon AA, de Leeuw PW. Carotid baroreflex activation: past, present, and future. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:61–6.
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, ym. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004;43:306–11.
- Tordoir JH, Scheffers I, Schmidli J, ym. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:414–21.
- Gassler JP, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy in hypertension. *J Hum Hypertens* 2014;28:469–74.
- Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F, ym. Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular* 2007;15:63–9.
- Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, ym. Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009;54:530–6.
- Heusser K, Tank J, Engeli S, ym. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010;55:619–26.
30. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, ym. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–73.
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594–602.
- Werner T, Lebar L, Wittmann S, ym. Anesthesia management in implantation of baroreceptor stimulators [saksankielinen artikkeli]. *Anaesthesist* 2015;64:683–8.
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, ym. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:270–6.
- Borisenko O, Beige J, Lovett EG, ym. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens* 2014;32:681–92.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, ym. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2015;33:181–6.
- Halbach M, Hickethier T, Madershahian N, ym. Acute on/off effects and chronic blood pressure reduction after long-term baroreflex activation therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2015;33:1697–703.
- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, ym. Impact of baroreflex activation therapy on renal function – a pilot study. *Am J Nephrol* 2014;40:371–80.
- Beige J, Koziolek MJ, Hennig G, ym. Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept. *J Hypertens* 2015;33:2344–9.
- Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, ym. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic–cholinergic interrelations. *J Clin Invest* 1990;85:1362–71.
- Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, ym. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206–11.
- Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, ym. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:977–83.
- Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, ym. Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Hypertens* 2015;33:1704–8.
- Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, ym. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:487–96.
- CVRx® receives CE mark approval and introduces new implantable device for hypertension, the Barostim neo™. CVRx tiedote 25.8.2011. [http://www.cvr.com/intl\\_news/cvr-receives-ce-mark-approval-and-introduces-new-implantable-device-for-hypertension-the-barostim-neo/](http://www.cvr.com/intl_news/cvr-receives-ce-mark-approval-and-introduces-new-implantable-device-for-hypertension-the-barostim-neo/).
- CVRx® receives CE mark approval of the Barostim neo System™ for the treatment of heart failure. CVRx tiedote 29.9.2014. [http://www.cvr.com/usa\\_news/cvr-receives-ce-mark-approval-barostim-neo-system-treatment-heart-failure/](http://www.cvr.com/usa_news/cvr-receives-ce-mark-approval-barostim-neo-system-treatment-heart-failure/).
- The effect of baroreflex activation therapy (BAT) on blood pressure and sympathetic function in patients with resistant hypertension (The Nordic BAT Study). ClinicalTrials.gov [päivitetty 22.8.2016]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572024?term=NCT02572024&rank=1>.